

Mitt tödlicher Effizienz der Zukunft entgegen

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C., & Beguin, S. (2000). Mitt tödlicher Effizienz der Zukunft entgegen: Oder: Der Atavismus des Gerinnungssystems. In J. R. Kalden, H. Klinger, & D. Welzel (Eds.), *Die Innere Medizin an der Schwelle des neuen Jahrhunderts: Forschungsperspektiven in den Schwerpunktfächern und flankierenden Disziplinen* (pp. 17-34). Schattauer GmbH.

Document status and date:

Published: 01/01/2000

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Die Innere Medizin an der Schwelle des neuen Jahrhunderts

**Forschungsperspektiven
in den Schwerpunktfächern
und flankierenden Disziplinen**

Herausgegeben von

Joachim R. Kalden

Helmut Klinger

Dieter Welzel

Geleitet von

Gustav Born, London

Mit Beiträgen von

Guido Adler, Suzette Lucette Béguin,

Christoph Bode, Enno Christophers,

Dietrich von Engelhardt, Paul Foley,

Hendrik Coenraad Hemker, Christoph Huber,

Joachim Robert Kalden, Hugo Kubinyi,

Karlheinz Peter, Peter Riederer,

Werner Alfons Scherbaum, Jochen Seissler

Mit 41 Abbildungen und 12 Tabellen



Schattauer

Stuttgart
New York

Die Deutsche Bibliothek – CIP Einheitsaufnahme
Ein Titelsatz für diese Publikation ist bei Der Deutschen Bibliothek erhältlich

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozeß, so daß alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Buches entsprechen können. Hinsichtlich der in diesem Buch angegebenen Dosierungen von Medikamenten usw. wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Leser aufgefordert, die entsprechenden Prospekte und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen.

In diesem Buch sind die Stichwörter, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, als solche nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus der Bezeichnung der Ware mit dem für diese eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, daß die Bezeichnung ein freier Warenname ist.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das Recht des Nachdruckes, der Wiedergabe in jeder Form und der Übersetzung in andere Sprachen, behalten sich Urheber und Verlag vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen und im Internet.

© 2000 by F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH,
Lenzhalde 3, D-70192 Stuttgart, Germany
Internet <http://www.schattauer.de>
Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Ulrike Böge
Satz: SATZPUNKT Bayreuth GmbH, Bayreuth
Druck und Einband: Konrad Triltsch, Print und digitale Medien, Würzburg
Gedruckt auf chlor- und säurefrei gebleichtem Papier.

ISBN 3-7945-2027-0

Mit tödlicher Effizienz der Zukunft entgegen – oder: Der Atavismus des Gerinnungssystems

H. C. Hemker, S. Béguin

Die Bedeutung der Thrombose als pathogenetischer Mechanismus

Herz- und Gefäßkrankheiten sind weltweit gesehen die vierthäufigste Todesursache und die häufigste Todesursache in Europa und Nordamerika. In 25 Jahren werden diese Krankheiten weltweit am häufigsten zum Tode führen. Von den Herz- und Gefäßkrankheiten gewinnen die Krankheiten auf thrombotischer Grundlage einen immer größeren Stellenwert. Herzinfarkt und Schlaganfall sind die Folge einer akuten arteriellen Thrombose in arteriosklerotischen Gefäßen. Arterielle Thrombosen in anderen Organen und in den Beinen bereiten entsprechende klinische Symptome. Außerdem ist die venöse Thrombose eine permanente Gefahr bei Immobilisation, die mit dem Alter stark zunimmt.

Ohne Übertreibung kann festgestellt werden, daß mehr als die Hälfte aller ernsten Fälle von Invalidität und der Sterbefälle in der westlichen Welt Folgen einer Thrombose sind. Das kommt daher, daß unser Blutgerinnungssystem viel effizienter funktioniert, als es für den älteren westlichen Menschen nötig wäre. Wir werden noch sehen, daß wir es hier mit einem Atavismus zu tun haben, einem Überbleibsel aus unserer evolutionären Geschichte, das an unsere heutige Lebensweise nicht angepaßt ist. Mit diesem Atavismus müssen wir dennoch unter den heutigen Umständen leben.

Es müßte möglich sein, die Funktion des hämostatisch-thrombotischen Systems (HTS) bei denjenigen, denen eine Thrombose droht, zu bremsen. Momentan haben wir jedoch weder die diagnostischen Mittel, um zu wissen, wer für die primäre Prophylaxe in Betracht kommt, noch die Medikamente, um effizient behandeln zu können. Leider wird auf dem Gebiet des HTS wenig geforscht, verglichen mit den Anstrengungen bei den quantitativ weniger wichtigen pathophysiologischen Systemen.

Die Bedeutung von Thrombin für die Thrombose

Traditionell unterscheidet man deutlich zwischen einem Blutplättchen-thrombus und einem Blutgerinnsel, zwischen arterieller und venöser Thrombose. Die moderne Auffassung ist, daß alle Formen der Thrombose durch eine Interaktion von Blutplasma, Blutplättchen und Gefäßwand entstehen, obgleich es wichtige quantitative Unterschiede gibt. In allen Fällen aber spielt Thrombin eine essentielle Rolle.

Die Bildung von Thrombin an einer Stelle, an der die Gefäßwand beschädigt ist – entweder traumatisch oder arteriosklerotisch –, ist ein komplizierter Prozeß, der hier nicht gleich in allen Einzelheiten erklärt zu werden braucht. Zunächst genügt das Schema der Abbildung 1. Thrombin wird umgehend gebildet, wenn Blut mit dem Gewebefaktor in Berührung kommt, einem Eiweiß, das an perivaskulären Zellen, aber auch in hohen Konzentrationen in der arteriosklerotischen Plaque vorkommt. Die Bildung von Thrombin wird gestoppt, weil das Enzym, welches Prothrombin umsetzt, gebremst wird und weil das entstandene Thrombin ziemlich langsam, Molekül für Molekül, an das Antithrombin im Plasma gebunden wird.

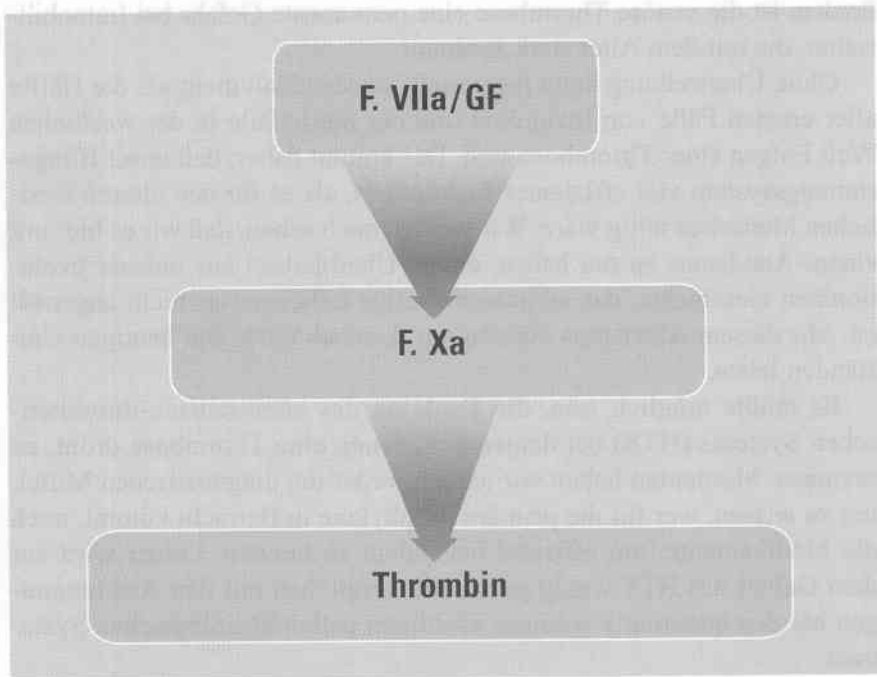
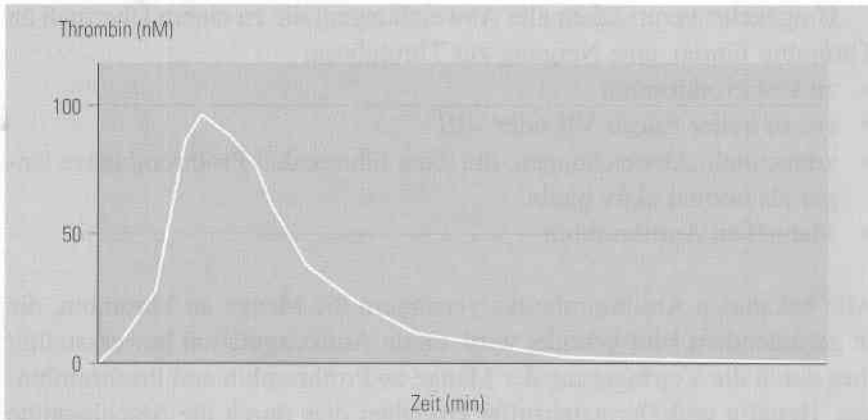


Abb. 1 Blutgerinnungsschema. Erste Dimension: Thrombinbildung. Gewebefaktor und Faktor VII aktivieren Faktor X. Aktivierter Faktor X (F. Xa) wandelt Prothrombin in Thrombin um.



Das Thrombogramm

Abb. 2

Die Abbaugeschwindigkeit des Thrombins ist proportional zur Thrombin- und Antithrombinkonzentration; die Halbwertszeit beträgt 16 Sekunden. Der Verlauf der Thrombinkonzentration in gerinnendem Plasma verhält sich wie die Wasserhöhe in einem Waschbecken, in das man einen Eimer Wasser gießt. Solange mehr zugeführt als abgeführt wird, steigt die Wasserhöhe. Mit der Zunahme des Wasserdruckes nimmt auch die Geschwindigkeit der Abfuhr zu, und wenn der Eimer leer ist, nimmt die Höhe exponentiell ab (s. Abb. 2).

Der Verlauf der Thrombinkonzentration in gerinnendem Blut wird Thrombogramm genannt. Diese Kurve hat eine Reihe von Kennzeichen, wie die Latenzzeit, den Höchstwert und die Fläche unter der Kurve. Vor allem diese Fläche, das endogene Thrombinpotential (ETP), ist wichtig, weil sie ein direktes Maß für die enzymatische Umsetzung durch das Thrombin während seines Vorkommens im Plasma ist.¹ Es handelt sich also sozusagen um die Anzahl der „Arbeitsstunden“ des Thrombins. Leider konnte das Thrombogramm bis vor kurzem nur auf sehr umständliche Weise gemessen werden.

Alle Abweichungen, die bewirken, daß weniger Thrombin gebildet wird, führen zu einer Blutungsneigung:

- angeborener oder erworbener Mangel des Prothrombins oder eines Faktors, der zur Prothrombin-Aktivierung beiträgt (Hämophilien)
- kongenitales hyperaktives Antithrombin (Antitrypsin Baltimore)

¹ Die Dimension ist die (Thrombin-)Konzentration (nM), multipliziert mit der Zeit (min). Der normale Wert beträgt $364 \pm 24 \text{ nM} \times \text{min}$. Am einfachsten wird er jedoch in Prozent des gleichzeitig bestimmten ETP eines Normalplasmas bestimmt.

Umgekehrt verursachen alle Abweichungen, die zu einem Übermaß an Thrombin führen, eine Neigung zur Thrombose:

- zu viel Prothrombin
- ein zu hoher Faktor VII oder VIII
- kongenitale Abweichungen, die dazu führen, daß Prothrombinase länger als normal aktiv bleibt
- Mangel an Antithrombin

Alle bekannten Antithrombotika verringern die Menge an Thrombin, die in gerinnendem Blut gebildet wird. Orale Antikoagulation bewerkstelligt dies durch die Verringerung der Menge an Prothrombin und Prothrombinase, Heparin und Dermatansulfat erreichen dies durch die beschleunigte Inaktivierung von Thrombin, Pentasaccharid durch die Inaktivierung von Prothrombinase und schließlich Hirudin durch die direkte Inhibition von Thrombin. Offenbar ist die Tatsache, daß Thrombin gehemmt wird, wichtiger als die Frage, wie es gehemmt wird.

Kurzum: Die erhöhte Bildung von Thrombin führt zur Thrombose, und die verringerte Bildung von Thrombin hat eine antithrombotische Wirkung.

Die Thrombosebekämpfung wäre schon weiter entwickelt, wenn diese einfache Grundregel früher erkannt worden wäre. Daß dies nicht der Fall ist, kommt daher, daß es bis vor kurzem nicht möglich war, den Verlauf der Thrombinkonzentration, das Thrombogramm, direkt und problemlos zu messen. Schon länger als ein Jahrhundert muß sich das klinische Labor mit der Messung der Gerinnungszeiten zufrieden geben, welche jedoch nur einen einzigen Parameter des Thrombogramms wiedergeben, nämlich die Latenzzeit. Folgende Analogie mit dem Elektrokardiogramm ist hier zutreffend: Indem man den Puls mißt, kann man auf primitive Weise einen geringen Teil der Information des EKG erhalten, die nicht notwendigerweise die relevanteste zu sein braucht.

Die Bildung von Thrombin ist nicht nur bei der venösen, sondern auch bei der arteriellen Thrombose von Bedeutung. Als vorläufiges Argument dient, daß die Antikoagulation, sowohl mit oralen Antikoagulanzen (Sixty Plus Reinfarction Study Research Group 1980) als auch mit Heparin (Neri Serneri et al. 1987), das Risiko einer erneuten Entstehung eines Infarkts einschränken kann.

Außerdem wird sich im folgenden zeigen, daß Stoffe, welche die arterielle Thrombose hemmen (wie Aspirin®), und Stoffe, die die Plättchenrezeptoren (wie GPIIb/IIIa) blockieren, nicht nur die Blutplättchenaggregation, sondern darüber hinaus auch die Bildung von Thrombin hemmen (Kessels et al. 1994; Reverter et al. 1996). Manchmal hört man von Antithrombotika, die angeblich auf die Blutgerinnung keinen Einfluß haben, d.h. die beste-

henden Gerinnungstests nicht beeinflussen. Dies bedeutet jedoch nicht, daß sie keinen Einfluß auf die Bildung von Thrombin haben, sondern nur, daß sie die Latenzzeit der Thrombinbildung nicht beeinflussen.

Das Plasma gerinnt nämlich, sobald 5–10 nM Thrombin gebildet wurde. Mehr als 95% des Prothrombins muß dann noch umgesetzt werden. Erst einige Minuten nach dem Moment der Gerinnung erreicht die Thrombinkonzentration ihren Höhepunkt, 100–200 nM, um danach im Laufe von ca. 10 Minuten gänzlich abzunehmen.

Es gibt keine feste Relation zwischen der Latenzzeit und der Menge Thrombin, die gebildet wird. Beispielsweise halbiert eine präventive Dosis Heparin mit einem niedrigen Molekulargewicht die Menge freien Thrombins mit Leichtigkeit, ohne nennenswerten Einfluß auf die Latenzzeit, also die Gerinnungszeit auszuüben.

Wenn wir uns vorstellen, daß eine geringe Menge Blut an einer beschädigten Stelle der Gefäßwand gerinnt, steigt auch an dieser Stelle die Thrombinkonzentration bis auf ungefähr 200 nM an und bleibt einige Minuten auf dieser Höhe. Das gebildete Thrombin diffundiert aus dem Gerinnsel und übt seine Wirkung auf die Umgebung aus: auf anderes Plasma, auf Blutplättchen, auf weiße Blutkörperchen und auf Zellen der Gefäßwand. All diese Zellen haben Thrombinrezeptoren, und in all diesen Zellen löst Thrombin Reaktionen aus, welche die Thrombose fördern, variierend von dem „Prokoagulant-Werden“ der Thrombozyten bis hin zu einer mitogenen Wirkung auf die Gefäßwandmyozyten. Die dazu notwendigen Konzentrationen liegen bei ca. 5 nM, sind also viel geringer als die 200 nM, die in gerinnendem Plasma entstehen.

Es läßt sich also leicht einsehen, daß die Menge Thrombin, die gebildet wird, für die Ausweitung eines thrombotischen Prozesses auf das umgebende Gebiet von großer Bedeutung ist. Dazu kommt noch, daß die Thrombose auch Teil eines größeren Teufelskreises ist: Thrombose führt zur Ischämie, Ischämie verursacht eine Entzündungsreaktion, die Entzündung führt zur Ausschüttung des Gewebefaktors, und der Gewebefaktor führt zur Bildung von Thrombin und dadurch zu einem erhöhten Thromboserisiko.

Das Konzept der Hyperkoagulabilität

Das Konzept der Hyperkoagulabilität, das 1846 von Virchow als eine der drei Ursachen von Thrombose vorgestellt wurde, hatte eigentlich bis vor kurzem keine Entsprechung im Labor. Es wurde aus zwei Gründen beibehalten: Zum einen, weil Hypokoagulabilität, die wohl gemessen werden konnte, immer mit einer verringerten Thromboseneigung einherging;

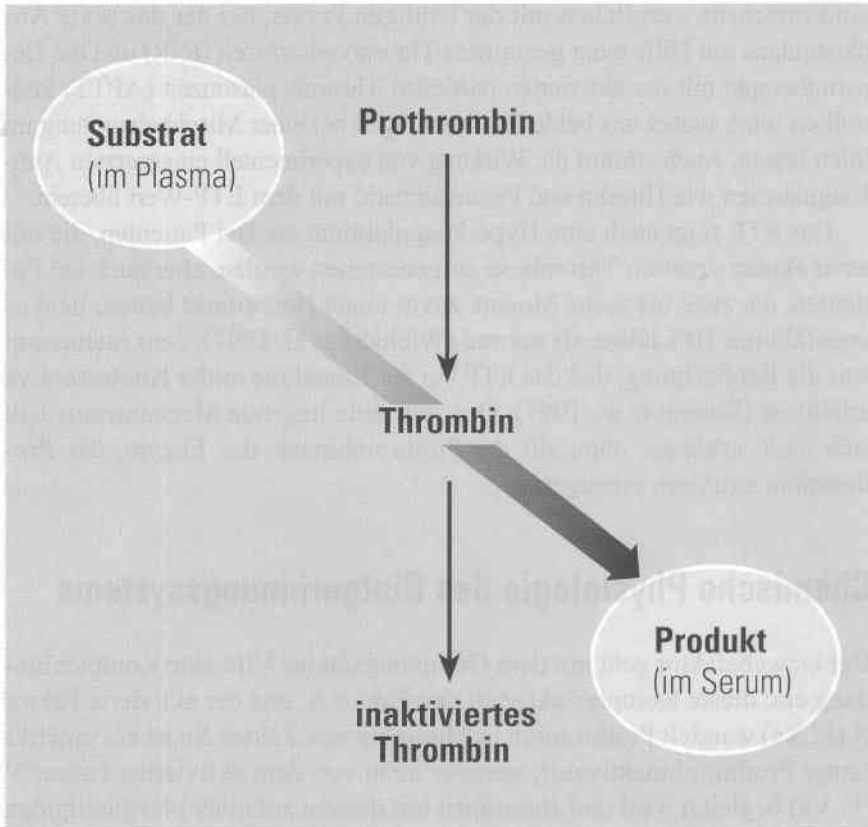
zum anderen, weil man in den Fällen, in denen man eine angeborene Thromboseneigung erklären konnte, meistens auf einen Mechanismus stieß, der eine erhöhte Bildung von Thrombin mit sich brachte (u. a. Antithrombinmangel, s. o.).

Es ist eines der größten Probleme der Hämostase- und Thromboseforschung, daß die Gerinnungszeiten nicht dazu geeignet sind, die übermäßige Bildung von Thrombin, also die Hyperkoagulabilität, anzuzeigen. Das kommt daher, daß die Gerinnungszeit praktisch unempfindlich für Variationen von Gerinnungsfaktorkonzentrationen über 50% des Normalwertes ist. Eine niedrigere Aktivität des Gerinnungsfaktors zeigt eine meßbare Verlängerung der Gerinnungszeit, eine höhere Aktivität jedoch keine Verkürzung. Es gibt eine Untergrenze bei der Gerinnungszeit, die wenig kürzer ist als die Gerinnungszeit von normalem Plasma und die nicht dadurch durchbrochen werden kann, daß man mehr Gerinnungsfaktor hinzufügt.

Automatische Messung des Thrombogramms

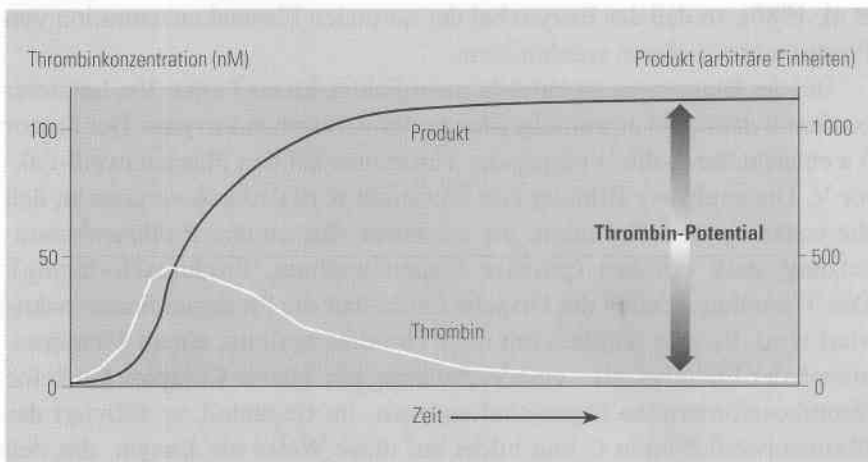
In den vergangenen Jahren haben wir eine Methode entwickelt, mit der das Thrombogramm direkt gemessen werden kann. Das Prinzip ist einfach: Gerinnendem Plasma wird ein künstliches Substrat beigegeben. Das Thrombin, das während und nach der Gerinnung entsteht, setzt dieses Substrat um; das entstehende Produkt kann leicht gemessen werden (Abb. 3). Durch geschickte Anwendung der Biochemie fanden wir Substrate, die mit einer Geschwindigkeit umgesetzt werden, die immer proportional zur Thrombinkonzentration ist (Rijkers et al. 1995). Dadurch gibt bereits die erste Ableitung der Produktbildung direkt den Verlauf der Thrombinkonzentration wieder (Hemker et al. 1993; Wielders et al. 1997). Je mehr Thrombin da ist und je länger es zur Verfügung steht, desto mehr Produkt wird gebildet. In dem Augenblick, in dem kein aktives Thrombin mehr existiert, wird auch kein Substrat mehr umgesetzt (Abb. 4). Die Gesamtmenge des gebildeten Produktes zeigt dann die gesamte enzymatische Aktivität des Thrombins, das Endogenous thrombin potential (ETP), an. Mit dieser Methode ist es uns gelungen, das ETP in einer großen Anzahl klinischer Konditionen zu messen.

Bei verschiedenen Formen der Antikoagulanzen-therapien (OAC, Heparin) fällt der therapeutische Bereich zwischen 20 und 40% des normalen ETP-Wertes. Wenn man von einer Heparintherapie auf orale Antikoagulation übergeht, wie bei der Behandlung einer venösen Thrombose, gibt das ETP die Wirkung der kombinierten Behandlung wieder. Dies ist



Bestimmung des Thrombogramms durch Zusatz eines Substrats (Prinzip)

Abb. 3



Bestimmung des Thrombogramms durch Zusatz eines Substrats; Meßwerte und erste Ableitungen

Abb. 4

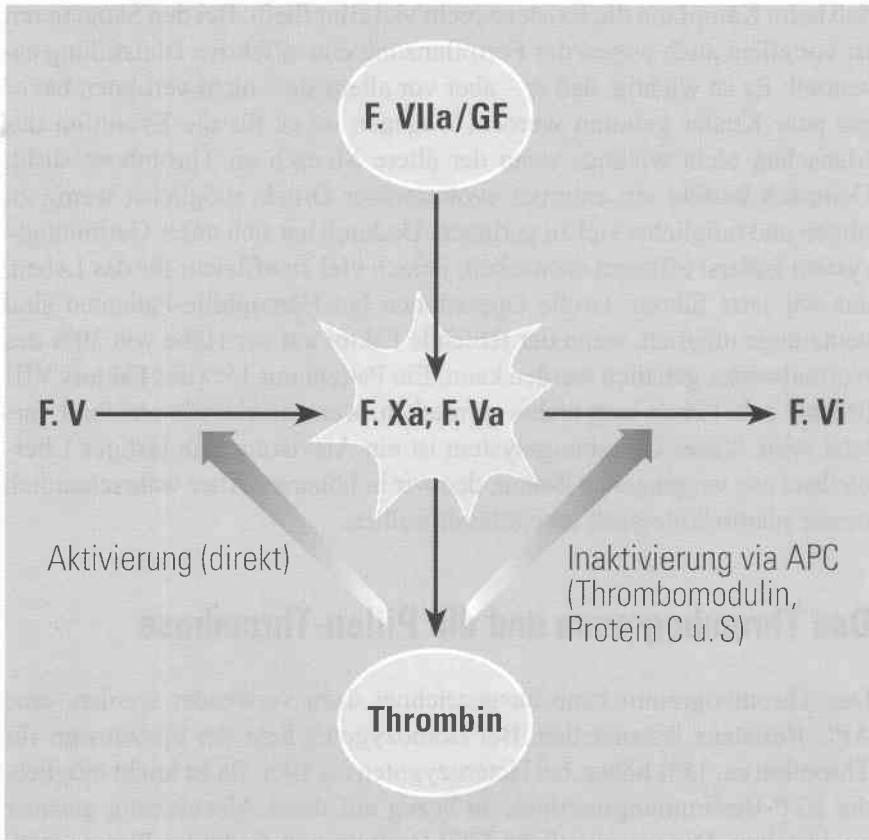
ein Fortschritt, verglichen mit der heutigen Praxis, bei der das orale Antikoagulans mit Hilfe einer genormten Thromboplastinzeit (INR) und die Heparintherapie mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) kontrolliert wird, wobei uns beide Bestimmungen bei einer Mischbehandlung im Stich lassen. Auch stimmt die Wirkung von experimentell eingesetzten Antikoagulanzen wie Hirudin und Pentasaccharid mit dem ETP-Wert überein.

Das ETP zeigt auch eine Hyperkoagulabilität an. Bei Patienten, die mit einer akuten venösen Thrombose aufgenommen werden, aber auch bei Patienten, die zwei bis sechs Monate zuvor einen Herzinfarkt hatten, liegt es ungefähr um 10% höher als normal (Wielders et al. 1997). Sehr interessant war die Beobachtung, daß das ETP bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht ist (Rosing et al. 1997). Der zugrunde liegende Mechanismus läßt sich nicht erklären, ohne auf die Prothrombinase, das Enzym, das Prothrombin aktiviert, einzugehen.

Chemische Physiologie des Blutgerinnungssystems

Der Gewebefaktor geht mit dem Gerinnungsfaktor VIIa eine Komplexbindung ein; dieser Komplex aktiviert den Faktor X, und der aktivierte Faktor X (F. Xa) wandelt Prothrombin in Thrombin um. Faktor Xa ist ein unwirksamer Prothrombinaktivator, wenn er nicht von dem aktivierten Faktor V (F. Va) begleitet wird und zusammen mit diesem auf einer phospholipiden Oberfläche adsorbiert wird. Faktor Va erhöht die Geschwindigkeit, mit der Faktor Xa arbeitet, etwa um das Tausendfache, und die phospholipide Oberfläche konzentriert das Prothrombin um das Enzym herum (Rosing et al. 1980), so daß das Enzym bei der normalen Plasmakonzentration von Prothrombin gesättigt werden kann.

Bei der Blutgerinnung entsteht mehr Faktor Xa als Faktor Va. Letzterer bestimmt damit die eigentliche Menge des wirksamen Enzyms. Der Faktor Va entsteht durch die Wirkung des Thrombins auf den Plasmaeiweiß-Faktor V. Die explosive Bildung von Thrombin wird dadurch verursacht, daß die ersten Spuren Thrombin, die entstehen, die weitere Prothrombinumsetzung stark erhöhen (positive Gegenkopplung, Produktaktivierung). Das Thrombin ist auch die Ursache dafür, daß die Prothrombinase inaktiviert wird. Es geht nämlich mit dem Thrombomodulin, einem Membraneiweiß der Endothelzelle, eine Verbindung ein. Dieser Komplex hat keine thrombosefördernden Eigenschaften mehr, im Gegenteil, er aktiviert das Plasmaeiweiß-Protein C und bildet auf diese Weise ein Enzym, das den Faktor Va vernichtet. So schränkt Thrombin, in Anwesenheit von intaktem Endothel, indirekt seine eigene Bildung ein (Abb. 5).



Blutgerinnungsschema. Zweite Dimension: zeitliche Beschränkung. Thrombomodulin, Thrombin und die Proteine C und S bilden zusammen aktiviertes Protein C (APC), welches den Faktor Va inaktiviert.

Abb. 5

Resistenz gegen Protein C und Pillen-Thrombose

Bei ungefähr 8% der Menschen europäischer Herkunft kommt eine Variante von Faktor V vor, die resistenter gegen das APC (aktiviertes Protein C) als die ursprüngliche Form ist. Die Prothrombinase dieser Menschen bleibt länger aktiv, und es wird mehr Thrombin produziert. Dadurch haben sie einen etwas wirksameren Hämostasemechanismus, aber auch eine etwas höhere Thromboseneigung. Diese Mutation entstand vor ca. 40 000 Jahren. In der Urzeit war der wirksamere Hämostasemechanismus wahrscheinlich ein Vorteil. Heutzutage fällt vor allem der Nachteil einer größeren Thromboseneigung auf.

Unser Blutgerinnungssystem hat sich in der Evolution seit den ersten Wirbeltieren herausgebildet. „Nature, red in tooth and claw“ führt dazu,

daß beim Kampf um die Existenz recht viel Blut fließt. Bei den Säugetieren ist vor allem auch wegen der Fortpflanzung eine effektive Blutstillung essentiell: Es ist wichtig, daß er – aber vor allem sie – nicht verblutet, bevor ein paar Kinder geboren wurden. Dagegen ist es für die Evolution des Menschen nicht wichtig, wenn der ältere Mensch an Thrombose stirbt. Demnach besteht ein enormer evolutionärer Druck, möglichst wenig zu bluten und möglichst viel zu gerinnen. Dadurch hat sich unser Gerinnungssystem äußerst effizient entwickelt, jedoch viel zu effizient für das Leben, das wir jetzt führen. Große Operationen bei Hämophilie-Patienten sind heutzutage möglich, wenn der fehlende Faktor auf der Höhe von 30% des Normalwertes gehalten werden kann. Ein Patient mit 15% des Faktors VIII braucht sein Leben lang nichts zu merken, wenn er niemals ernsthaft verletzt wird. Unser Gerinnungssystem ist ein Atavismus, ein lästiges Überbleibsel aus vergangenen Zeiten, den wir in höherem Alter wahrscheinlich besser pharmakologisch abregulieren sollten.

Das Thrombogramm und die Pillen-Thrombose

Das Thrombogramm kann ausgezeichnet dazu verwendet werden, eine APC-Resistenz festzustellen. Bei Homozygoten liegt der Spitzenwert für Thrombin ca. 15% höher, bei Heterozygoten ca. 10%. Es ist leicht möglich, die ETP-Bestimmungsmethode in bezug auf diese Abweichung genauer zu gestalten. Die ursprüngliche ETP-Bestimmung findet im Plasma statt. Der APC-Mechanismus ist jedoch zu einem großen Teil an die Gefäßwand gebunden, da das Thrombomodulin (TM) ein Membraneiweiß der Endothelzelle ist. Das „isolierte Organ“ Blutplasma enthält deshalb nur Spuren einer TM-Aktivität. Von der Gefäßwand kann keine Biopsie gemacht werden; man kann aber dem Plasma ein wenig TM hinzugeben und sich auf diese Weise der In-vivo-Situation annähern. Wieviel TM den physiologischen Zustand wiedergibt, wissen wir nicht. Wir verwenden so viel, daß eine optimal meßbare Wirkung entsteht. Eine Messung mit und ohne TM gibt dann einen Eindruck des Einflusses des APC-Systems wieder, und das Verhältnis der beiden zueinander ist ein guter Indikator für die Funktion dieses Systems. Will man speziell die APC-Resistenz untersuchen, wie z.B. bei der Untersuchung über die Faktor-V-Leiden-Mutation und bei der Untersuchung über orale Kontrazeptiva, genügt es, das APC direkt hinzuzufügen (Rosing et al. 1997).

Aus Gründen, auf die wir hier nicht näher eingehen können, reagiert die Latenzzeit der kontaktaktivierten Erzeugung von Thrombin (die aktivierte partielle Thromboplastinzeit, APTT) auch auf das APC-System.

Man kann eine APC-Resistenz daher auch nachweisen, indem man die APTT mit und ohne hinzugefügtes APC vergleicht. Auf diese Weise wurde die APC-Resistenz auch ursprünglich von Dahlback entdeckt. Die Wirkung auf die APTT ist weniger deutlich als auf das ETP. Mit dem ETP betrachtet man die Wirkung sozusagen mit einer größeren Vergrößerung. Dies erlaubt uns, eine Wirkung wahrzunehmen, die man mit der APTT nicht bemerkt: den Unterschied zwischen Kontrazeptiva der zweiten und dritten Generation.

Epidemiologen hatten zwischen beiden Sorten der Pille einen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von venösen Thrombosen entdeckt. Es handelt sich um einen Unterschied in kleinen Zahlen. Angesichts der großen Anzahl Frauen, die die Pille einnehmen, sind auch kleine Prozentsätze jedoch nicht zu vernachlässigen.

Die Epidemiologie steht und fällt mit der korrekten Verwendung statistischer Methoden und Wahrnehmungsmethoden. Eine epidemiologische Schlußfolgerung, die nicht besonders gewertet wird, ist leicht der Kritik der angewendeten Methode ausgesetzt. Wenn aber ein biologischer Mechanismus entdeckt wird, der die epidemiologischen Resultate erklären kann, ändert sich die Sache. Unsere Entdeckung, daß es einen Unterschied in der erworbenen APC-Resistenz gibt, der mit der Art der eingenommenen Pille zusammenhängt, wurde denn auch nicht ohne Emotionen aufgenommen. Die Pillen-Fabrikanten waren weniger enthusiastisch als die Epidemiologen, die eine Bestätigung ihrer Wahrnehmungen ahnten. Wenn man die heterozygote und die homozygote Form der angeborenen APC-Resistenz miteinander vergleicht, erkennt man, daß das Thromboserisiko mit dem Grad der Resistenz steigt. Warum also sollte es sich mit der erworbenen APC-Resistenz anders verhalten?

In nachfolgenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß wir es nicht mit der einen oder anderen Art von Testartefakten zu tun haben, wie manch einer hoffte. Tatsache ist, daß die Bildung von Thrombin bei der Einnahme der Pille – infolge einer erworbenen APC-Resistenz – erhöht ist und daß diese erworbene APC-Resistenz bei der dritten Generation der oralen Kontrazeptiva höher ist als bei der zweiten Generation. Außerdem haben wir festgestellt, daß das ETP bei vielen Formen der Thromboseneigung erhöht ist. Die Korrelationen sind eindeutig, die Beziehungen noch nicht. Das ETP ist ein neues Konzept, und obgleich alle verfügbaren Daten bereits darauf hinweisen, muß noch viel geforscht werden, bevor die direkte Beziehung zwischen dem ETP und der Neigung zur Thrombose unumstößlich feststeht. Dem vorgreifend scheint es uns vernünftig, sich bei der Suche nach neuen Kontrazeptiva besonders auf diejenigen Stoffe zu konzentrieren, die das Thrombinpotential minimal erhöhen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß das Thrombinpotential, d.h. die Fläche unter der Kurve im Thrombogramm, welche die Erzeugung von Thrombin angibt, heutzutage routinemäßig gemessen werden kann. Es hat sich herausgestellt, daß es sich dabei um einen Laborwert handelt, mit dem sowohl die Hypo- als auch die Hyperkoagulabilität präzise wiedergegeben werden kann.

Blutplättchen versus Blutplasma?

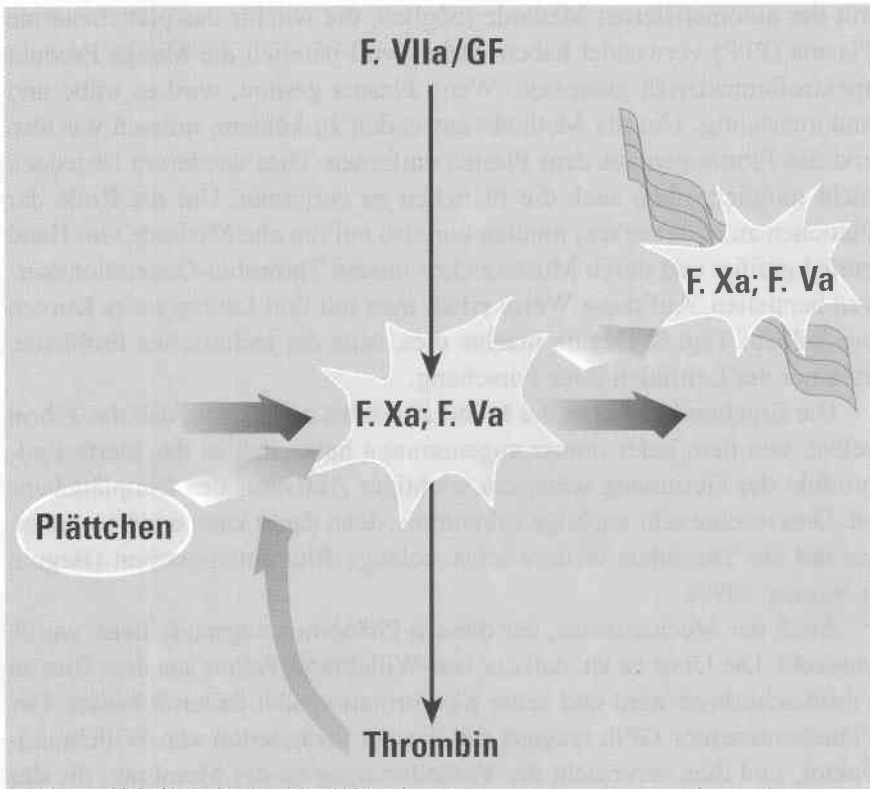
Diejenigen unter Ihnen, die sich mit Thrombose und ihrer Behandlung einigermmaßen auskennen, und jeder unter Ihnen, der aus präventiven Überlegungen heraus Aspirin® einnimmt, wird sich jetzt fragen, ob wir hier das Problem nicht allzu monoman auffassen, indem wir das gesamte Thrombosegeschehen aus der Bildung von Thrombin heraus erklären wollen und die Rolle der Blutplättchen praktisch außer acht lassen – wo doch die Rolle der Blutplättchen gerade bei der arteriellen Thrombose so wichtig ist.

Die Antwort lautet „jein“: Einerseits sind wir monoman oder doch jedenfalls von der Bedeutung des Thrombogramms überzeugt, andererseits lassen wir die Blutplättchen ganz und gar nicht außer Betracht.

Jedoch betrachten wir die Blutplättchen aus einem neuen Blickwinkel heraus. Die große Entdeckung von Gustav Born im Jahr 1963, das Testen der Plättchenfunktion mit Hilfe der Aggregationsmessung, führte zur einer Spaltung bei den Thromboseforschern. Zwei Drittel folgten der Methode von Born und untersuchten die Plättchen, jedoch praktisch immer in einem Medium, in dem die Bildung von Thrombin unmöglich ist, nämlich in gerinnungsgehemmtem plättchenreichen Plasma. Ein Drittel interessierte sich weiterhin für die Blutgerinnung, untersuchte allerdings nur plättchenarmes Plasma und die Gerinnungsfaktoren, die daraus isoliert werden konnten. Weder Plättchen noch Plasma nehmen es sich jedoch zu Herzen, daß sie in Labors auf unterschiedliche Weise untersucht werden, und sie wirken bei der Hämostase und Thrombose zusammen, wie sie es bereits seit Zehntausenden von Jahren tun.

Chemische Physiologie der Blutgerinnung

Welchen Zusammenhang gibt es zwischen Blutplättchen und Blutgerinnung? Wie wir bereits gesehen haben, besteht die Prothrombinase aus zwei Eiweißen, dem Faktor Xa und dem Faktor Va, an eine Phospholipid-Oberfläche, z.B. eine Zellmembran, adsorbiert. Um wirksam zu sein, muß sie



Blutgerinnungsschema. Dritte Dimension: räumliche Beschränkung

Abb. 6

negativ geladene Aminophospholipide enthalten. Diese befinden sich normalerweise nicht auf der Außenseite der Zellmembran, wohl aber an deren Innenseite. Das Blutplättchen ist als einziges imstande, schnell, d.h. innerhalb der Sekunden, die zur Hämostasereaktion benötigt werden, Aminophospholipide von der Innenseite der Membran zur Außenseite zu transportieren, um auf diese Weise eine prokoagulante Oberfläche zu bilden. Da Blutplättchen an Kollagen (und Fibrin, wie wir später sehen werden) kleben und durch dieses aktiviert werden, entsteht in einer Wunde, aber auch bei einem Thrombus, eine prokoagulante Oberfläche, die sich aber auf die Wunde selbst und auf den Thrombus beschränkt (Abb. 6).

Welcher Zusammenhang besteht zwischen Blutplättchen und Blutgerinnung? Wie wir gesehen haben, produzieren die Blutplättchen die Prokoagulansoberfläche, die zur Umsetzung von Prothrombin in Thrombin gebraucht wird. Das heißt, wenn wir die Rolle der Blutplättchen bei der Bildung von Thrombin untersuchen wollen, messen wir am besten die Erzeugung von Thrombin in plättchenreichem Plasma. Das ist jedoch nicht

mit der automatisierten Methode möglich, die wir für das plättchenarme Plasma (PPP) verwendet haben. Dabei wird nämlich die Menge Produkt spektrofotometrisch gemessen. Wenn Plasma gerinnt, wird es trübe und undurchsichtig. Um die Methode anwenden zu können, müssen wir also erst das Fibrinogen aus dem Plasma entfernen. Dies wiederum ist jedoch nicht möglich, ohne auch die Plättchen zu entfernen. Um die Rolle der Plättchen zu untersuchen, mußten wir also auf die alte Methode von Hand zurückgreifen und durch Musterziehen unsere Thrombin-Generationskurven herstellen. Auf diese Weise erhält man mit drei Leuten sechs Kurven pro halbem Tag. S. Béguin machte dies, trotz der technischen Probleme, zu einer der Leitlinien ihrer Forschung.

Die Ergebnisse lohnten die Mühe. Zunächst zeigte sich, daß das Fibrin selbst, von dem jeder immer angenommen hatte, daß es das inerte Endprodukt der Gerinnung wäre, ein wichtiger Aktivator des Blutplättchens ist. Dies ist eine sehr wichtige Erkenntnis, denn damit kann erklärt werden, warum ein Thrombus weiterwächst, solange Blut entlangströmt (Béguin u. Kumar 1997).

Auch der Mechanismus, der diesem Phänomen zugrunde liegt, wurde entdeckt. Die Ursache ist, daß der von-Willebrand-Faktor aus dem Blut an Fibrin adsorbiert wird und seine Konformation sich dadurch ändert. Der Plättchenrezeptor GPIb reagiert mit diesem veränderten von-Willebrand-Faktor, und dies verursacht die Veränderungen an der Membran, die das Plättchen zum Prokoagulans machen. Epidemiologen hatten herausgefunden, daß ein erhöhter von-Willebrand-Faktor ein Risikofaktor für Schlaganfall und Herzinfarkt ist. Zum zweiten Mal fanden wir eine Erklärung für eine epidemiologische Wahrnehmung, und zum zweiten Mal stellte sich heraus, daß diese auf dem Gebiet der Bildung von Thrombin liegt. Daß dies in der Tat die Erklärung ist, wurde sehr plausibel, als wir herausfanden, daß bei einem Drittel einer Gruppe von Patienten, die in jungen Jahren einen Schlaganfall erlitten hatten, die Erzeugung von Thrombin (Thrombin-Generation, TG) im plättchenreichen Plasma erhöht war und daß dieselben Patienten auch eine signifikant höhere von-Willebrand-Faktor-Konzentration im Blut hatten.

Plättcheninhibitoren hemmen auch die Erzeugung von Thrombin in plättchenreichem Plasma

Es gibt einen anderen Plättchenrezeptor, das GPIIb/IIIa, der Fibrinogen bindet. Eine sehr interessante neue Gruppe Antithrombotika blockiert diesen Rezeptor (Coller et al. 1995). Die Inhibition der Plättchenaggregation

brachte die Forscher auf die Spur dieser Stoffe, sie wurden also mit Hilfe der Born-Methode gefunden. Sollte es denn doch eine Trennung geben zwischen Antithrombotika, die mit Hilfe der Aggregationsinhibition wirken, und anderen, die mit Hilfe der Thrombinerzeugung wirken? Nein, das war nicht der Fall. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch das GPIIb/IIIa bei der Bildung von Thrombin eine Rolle spielt. Es zeigte sich, daß eine Hemmung von GPIIb/IIIa oder dessen kongenitale Abwesenheit, wie bei der Glanzmann-Naegeli-Thrombasthenie, mit einer verringerten Erzeugung von Thrombin im plättchenreichen Plasma einhergeht (Keularts et al. 1998; Reverter et al. 1996). Auch zeigte sich, daß Aspirin® und eine Reihe anderer anerkannter Blutplättcheninhibitoren die Bildung von Thrombin im plättchenreichen Plasma hemmen.

Das Thrombogramm in unfractioniertem Blut

Diese Experimente zeigten, daß es äußerst nützlich wäre, wenn die Kliniken über eine Methode verfügten, um die Erzeugung von Thrombin auf einfache Weise in plättchenreichem Plasma oder sogar in unfractioniertem Blut zu messen. Es ist mir ein wahres Vergnügen, auf diesem Kongreß zum ersten Mal der interessierten Öffentlichkeit mitzuteilen, daß wir eine Methode gefunden haben, dies messen zu können. Dadurch, daß wir geeignete fluorogene Substanzen entdeckt haben, sind wir jetzt imstande, ein Thrombogramm von plättchenreichem Plasma zu erstellen, und die ersten Ergebnisse mit unfractioniertem Blut liegen auch bereits vor.

Zum ersten Mal ist es jetzt möglich, einen physiologischen Funktionstest auf das isolierte Organ Blut anzuwenden. Wir vermuten, daß dies ein wichtiger Beitrag zur Bekämpfung der Thrombose sein wird.

Das Thrombogramm ist ein globaler Test, der die totale Aktivität des Blutgerinnungssystems widerspiegelt – genauso wie der Blutdruckmesser die Tension angibt, ohne daß damit etwas über den zugrunde liegenden Mechanismus gesagt würde. Dies ist die Stärke unseres neuen Tests. Der enorme Fortschritt in der Molekularbiologie und der Gerinnungsbiochemie – zu dem unsere Mitarbeiter und wir übrigens mit Enthusiasmus beigetragen haben – führt dazu, daß vor allem diejenigen, die auf diesem komplizierten Gebiet keine Experten sind, den Wald vor lauter Bäumen nicht mehr sehen. Mit Hilfe des Thrombogramms wird es in Zukunft möglich sein,

- Patienten mit einer Thromboseneigung aufzuspüren, bevor sich diese Neigung als Infarkt, Schlaganfall oder Embolie manifestiert
- die antithrombotische Therapie auf universale Weise zu kontrollieren

- antithrombotische Medikamente zu entwickeln und ihre therapeutische Dosis auf eine sehr viel einfachere Weise festzustellen, als es heute üblich ist.

Antithrombotika, heute und in Zukunft

Die heutigen Antithrombotika sind alles andere als ideal. Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erfordert eine präzise Kontrolle. Das kommt daher, daß Vitamin K nicht nur zur Synthese der Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) dient, sondern auch zur Synthese der Antigerinnungsfaktoren (Protein C und S) sowie für das Matrix-Gla-Eiweiß, das eine starke antiarteriosklerotische Wirkung hat. Deshalb ist nur eine ausgeprägte orale Antikoagulation wirksam. Eine ausgeprägte Antikoagulation muß jedoch präzise kontrolliert werden, will man eine Blutungsneigung verhindern. Heparinmittel müssen injiziert werden, was sie für Langzeitanwendungen weniger geeignet macht. Ihre Wirkung läßt sich nur schwer kontrollieren. Daß die APTT unzureichend ist, ist zur Genüge bekannt (Kher et al. 1997).

Die Wirkung von präventiven Heparindosen läßt sich nur mit dem ETP gut bestimmen. Unfraktioniertes Heparin hat verschiedene Nebenwirkungen, wovon Thrombopenie die ernsthafteste ist. Heparinmittel mit niedrigem Molekulargewicht (LMW-Heparin) verursachen weniger Nebenwirkungen. Sie haben vielleicht auch davon gehört, daß die LMWH-Mittel nicht kontrolliert zu werden brauchen. Vergessen Sie dabei aber bitte nicht, daß diejenigen, die dies behaupten, einen der größten logischen Fehler der modernen Medizin begehen. Was sie nämlich meinen, ist folgendes: LMWH kann in Standarddosierung bei den ausgewählten Gruppen, die zu den Versuchsreihen zugelassen werden, angewendet werden. Das führt dann zu einer Verringerung des Thromboserisikos von ungefähr 50%. Was sie dabei aber vergessen, ist folgendes: Es gibt zur Zeit – mit Ausnahme des ETP – keine Methode, mit der die LMWH-Therapie kontrolliert werden *könnte*. Deshalb wissen wir nicht, ob sie nicht eigentlich kontrolliert werden *mußte*.

Wer weiß, ob es nicht möglich wäre, mit einer zugeschnittenen Dosierung das Thromboserisiko bis auf 10% der Kontrollgruppe zu verringern? Insulin in Standarddosierungen verlängert das Leben von Diabetikern ja auch um viele Jahre. Wenn es keine Blutzuckerbestimmung gäbe, müßten wir Insulin wohl wahrscheinlich auch auf diese Weise verschreiben. Aber das bedeutet ja nicht, daß keine Verbesserung der Therapie möglich ist. Des weiteren ist es jetzt schon offenkundig, daß die Heparintherapie bei sehr alten und sehr jungen Patienten, bei ernsthaft erkrankten Patienten sowie Patienten mit Leber- und Nierenanomalien ganz si-

cher kontrolliert werden sollte – „denn eben wo Begriffe fehlen, da stellt ein Wort zu rechter Zeit sich ein“. Der Tenor des Tages lautet: Die Kontrolle des LMWH wäre nicht notwendig.

Neuere Medikamente wie das Hirudin und die GPIIb/IIIa-Antagonisten sind zweifelsohne in spezifischen Fällen nützlich, sie sind aber nicht die universellen Antikoagulanzen, die wir dringend benötigen. Aspirin® ist beinahe ideal oral einzunehmen, es wirkt unabhängig von der Dosis und bereits bei niedriger Dosierung. Es hat nur wenige Nebenwirkungen. Leider ist der Nutzen nicht viel größer als ungefähr 10–15%, also nicht viel größer als die hemmende Wirkung auf das ETP, die auch bei ungefähr 10% liegt.

Wir warten also auf ein Medikament, das oral eingenommen werden kann, nicht kontrolliert zu werden braucht und das Thromboserisiko auf 10% des Normalwertes verringert – das Ganze natürlich ohne Nebenwirkungen. Wir erwarten schon, daß wir doch recht schnell große Schritte in die richtige Richtung machen können, und wir sind davon überzeugt, daß sich das Thrombogramm hierbei als wertvolles Hilfsmittel erweisen wird, da es in bezug auf die folgenden Punkte hilfreich sein kann:

- bei der Suche nach besseren Antithrombotika
- beim Aufspüren von gefährdeten Patienten
- bei der Kontrolle der Therapie.

Literatur

- Béguin S, Kumar R. Thrombin, fibrin and platelets: a resonance loop in which von Willebrand factor is a necessary link [published erratum appears in *Thromb Haemost* 1997; 78: 973]. *Thromb Haemost* 1997; 78: 590–4.
- Coller BS, Anderson K, Weisman HF. New antiplatelet agents: platelet GPIIb/IIIa antagonists. *Thromb Haemost* 1995; 74: 302–8.
- Hemker HC, Wielders S, Kessels H, Béguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* 1993; 70: 617–24.
- Kessels H, Béguin S, Andree H, Hemker HC. Measurement of thrombin generation in whole blood – the effect of heparin and aspirin. *Thromb Haemost* 1994; 72: 78–83.
- Keularts IM, Béguin S, de Zwaan C, Hemker HC. Treatment with a GPIIb/IIIa antagonist inhibits thrombin generation in platelet rich plasma from patients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 370–1.
- Kher A, Al Dieri R, Hemker HC, Béguin S. Laboratory assessment of anti-thrombotic therapy: what tests and if so why? [editorial]. *Haemostasis* 1997; 27: 211–8.

- Neri Serneri GG, Rovelli F, Gensini GF, Pirelli S, Carnovali M, Fortini A. Effectiveness of low-dose heparin in prevention of myocardial reinfarction. *Lancet* 1987; 1: 937-42.
- Reverter JC, Béguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Collier BS. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and „clinical restenosis“. *J Clin Invest* 1996; 98: 863-74.
- Rijkers DT, Wielders SJ, Tesser GI, Hemker HC. Design and synthesis of thrombin substrates with modified kinetic parameters. *Thromb Res* 1995; 79: 491-9.
- Rosing J, Tans G, Govers-Riemslog JW, Zwaal RF, Hemker HC. The role of phospholipids and factor Va in the prothrombinase complex. *J Biol Chem* 1980; 255: 274-83.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives [see comments]. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
- Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; 2: 989-94.
- Wielders S, Mukherjee M, Michiels J, Rijkers DT, Cambus JP, Knebel RW, Kakkar V, Hemker HC, Béguin S. The routine determination of the endogenous thrombin potential, first results in different forms of hyper- and hypocoagulability. *Thromb Haemost* 1997; 77: 629-36.